

**Відгук офіційного опонента на дисертаційну роботу
Ковальського Василя Володимировича
“Прогностичне та лікувальне значення лімфаденектомії при місцево-
розповсюдженому та метастатичному раку нирки”,
що подана на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук (14.01.07 – онкологія)**

Актуальність теми.

Проблема лікування раку нирки /РН/ на сьогодні є однією з найбільш актуальних в клінічній онкології. Це обумовлено незадовільними результатами лікування хворих на РН. РН входить до першої трійки самих несприятливих за прогнозом онкологічних захворювань. На протязі багатьох років в статистичних звітах наводились дані лише 3-х річної виживаності хворих на РН, тому що п'ятирічна виживаність спостерігалась в край рідко. Це обумовлено агресивним біологічним перебігом захворювання, запізненою діагностикою та складнощами, пов'язаними з хірургічними втручаннями. Хірургічний метод лікування залишається єдиним, який дає надію навилікування від РН, але можливості цього методу на сьогодні майже вичерпані. Таргетна терапія суттєво покращує результати лікування РН навіть в дисемінованій стадії (Gershman B. Et al., 2016; Capitanio U., 2016).

У даний час більшість авторів відзначають безсимптомний клінічний перебіг раку нирки, при якому його клінічні прояви відсутні, що спричинює пізню діагностику вже запущених форм раку (Е. А. Стаховський, 2012).

Рак нирки метастазує гематогенним і лімфогенним шляхом. На момент встановлення діагнозу метастази виявляються у 25 % пацієнтів. Виживаність таких хворих триває від 6 до 12 місяців, і 5-річна виживаність без операції не перевищує 9 % пацієнтів. У той же час 5-річна виживаність пацієнтів, яким проведена нефректомія з лімфаденектомією (ЛАЕ), зростає до 48,9 % і залежить від ступеню диференціювання пухлини, наявності метастазів у лімфатичних вузлах і повнотою видалення всієї видимої пухлини.

На сьогодні існує проблема важкості доопераційної діагностики поширення пухлинного процесу на лімфатичні вузли (ЛВ), що частково вирішується дорогими методами (КТ і МРТ), які не завжди є

можливість застосувати і які не завжди точно встановлюють істинний стан уражень ЛВ. Лише післяопераційне гістологічне дослідження ЛВ дозволяє точно встановити категорію пухлини, що необхідно для прогнозу виживаності пацієнтів і подальших лікувальних дій.

Таким чином, у лікуванні раку нирки залишається ще багато суперечливих і дискусійних питань, зокрема про користь ЛАЕ при РН, яку рекомендують проводити також і з лікувально-запобіжною метою.

Саме тому багаторічні спостереження за змінами розвитку захворювання та тривалості життя післяопераційних хворих, які проводились дисертантом, є надзвичайно важливими та актуальними для визначення шляхів профілактики, ранньої діагностики, вибору оптимального методу лікування та дають підставу прогнозувати рівень виживаності хворих на рак нирки.

Актуальність теми також підтверджується відповідними 9 актами впровадження до закладів практичної охорони здоров'я та виконанням здобувачем фрагменту науково-дослідної роботи кафедри онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького на тему "Індивідуалізація лікування та вивчення прогностичних факторів у хворих на місцево поширений та метастатичний рак: шлунково-кишкового тракту, репродуктивної системи, грудної та щитоподібної залози, легень та нирки" (№ державної реєстрації: 0112U000164), співвиконавцем якої був дисертант. У зв'язку з вищесказаним вважаю, що обрана тема дисертації Ковальського В.В. є актуальною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота В. В. Ковальського є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему «Індивідуалізація лікування та вивчення прогностичних факторів у хворих на місцево-поширений рак: ШКТ, репродуктивної системи, молочної залози, легень та нирки» (№ держ. реєстрації 0112U000164). Автор роботи був

співвиконавцем планової НДР.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором вперше, на підставі комплексного дослідження, доведено лікувальне значення лімфаденектомії у хірургічному лікуванні хворих на РН з метастазами в один регіонарний лімфовузол та встановлено достовірну різницю у загальній виживаності пацієнтів в залежності від кількості уражених ЛВ (pN1 та pN2). Вперше систематизовано діагностичні критерії анатомічних особливостей РН шляхом співставлення даних КТ і МРТ та морфологічних і морфометричних даних, а також встановлено зв'язок між кількістю уражених ЛВ при РН та віддаленими метастазами. Удосконалена система діагностики, хірургічного і післяопераційного лікування РН. Означено напрямки подальшого розвитку перспективних підходів до комплексного спостереження за пацієнтами на РН протягом всього життя, що впливає на ефективність надання їм медичної допомоги, зокрема удосконалення взаємодії лікарів загальної практики та лікарів-онкологів на регіональному рівні.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Отримані дисертантом наукові дані є вагомим вкладом у вирішення проблеми лікування РН. Встановлені особливості застосування лімфаденектомії при місцево-розповсюдженому та метастатичному раку нирки дозволяють проводити подальші наукові дослідження для покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування РН. Застосування цього методу лікування не несе загрози хворому та не підвищує вірогідність розвитку ускладнень у післяопераційному періоді.

Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення роботи полягає в тому що автор переконливо довів високу ефективність застосування лімфаденектомії при місцево-розповсюдженому та метастатичному раку нирки Автору вдалось завдяки впровадженню нової методики лікування підвищити однорічну та дворічну виживаність хворих на РН.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Результати дисертаційного дослідження Ковальського В.В. обґрунтовані і достовірні, оскільки в основу даного дослідження покладені відомості з історій хвороб 103 хворих на РН. У дослідження було включено тільки тих пацієнтів, які відповідали усім критеріям для участі в дослідженні. Для аналізу отриманих результатів автор використав сучасні методи статистики. В роботі використані сучасні методи клінічних, ендоскопічних, рентгенологічних та морфологічних досліджень. У повному обсязі автор виконав завдання, що були поставлені для досягнення мети дослідження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертації достатньо освітлені в 14 наукових роботах, серед яких 5 надруковані у фахових журналах, рекомендованих ВАК України (1 зареєстрована у міжнародних наукометричних базах) 1 стаття у закордонному виданні; 1 авторське право на твір; 7 робіт за матеріалами конференцій, у тому числі 4 – у фахових виданнях, ліцензованих ВАК України та 3 роботи у наукових збірниках за матеріалами наукових конференцій, з'їздів і конгресів. Окремі положення дисертаційної роботи на різних етапах її виконання апробувались та доповідались на 6 вітчизняних та 1 зарубіжному форумах, що сприяло підвищенню наукового потенціалу як самого дисертанта, так і наукового рівня даної дисертаційної роботи. Обсяг друкованих робіт та їх кількість відповідають вимогам МОН України щодо публікації основного змісту дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Зміст автореферату є ідентичним до змісту дисертації і в достатньому обсязі відображає основні положення дослідження. В опублікованих працях повною мірою віддзеркалено основні положення рецензованої роботи. Автореферат повністю відповідає матеріалам викладеним в дисертації.

Загальна характеристика і структура дисертації.

Дисертація викладена відповідно до вимог МОН України. Робота

складається зі вступу, 3 розділів, аналізу і узагальнення результатів дослідження, практичних рекомендацій, висновків, списку літературних джерел із 205 найменувань, додатків. Основна частина дисертації надрукована на 107 сторінках, містить 42 рисунки та 15 таблиць.

У **вступі** дисертантом обґрунтована актуальність теми дисертації, встановлені мета та завдання досліджень, розкрита наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, наведені дані про особистий внесок та дані щодо апробації отриманих результатів.

У **першому розділі** «Огляд літератури» розкрито проблеми ранньої діагностики РН в світі та в Україні зокрема, важливу роль КТ з болюсним контрастуванням для уточнення місцевого розповсюдження пухлини на магістральні судини та лімфатичні вузли, складнощі й проблеми лікування РН.

У **розділі 2** «Матеріали та методи дослідження» правильно окреслено програму дослідження із використанням сучасних методик. Описано етапи виконання дисертації із обсягом проведеної роботи на кожному етапі. Розроблена здобувачем програма дослідження та вибраний методичний підхід забезпечили вирішення поставлених завдань та досягнення мети роботи. Об'єм спостережень і досліджень, виконаних дисертантом, є достатній, застосовані методики інформативні та сучасні, що визначає вірогідність отриманих результатів, їх наукову новизну і практичне значення. У роботі були використані дані результатів лікування 103 хворих із місцево-поширеним та метастатичним НКР, які проходили лікування у Львівському державному онкологічному регіонарному лікувально-діагностичному центрі протягом 5-ти років. Для дослідження кумулятивного виживання хворих використано цензорований метод Каплана–Мейера. Визначення значущості відмінності у різниці рівнів виживання в окремих групах здійснено за допомогою логарифмічного рангового коефіцієнту та його похибки. Для оцінки зв'язку різних характеристик груп хворих із тривалістю виживання використана пропорційна модель Кокса.

У **розділі 3** «Результати досліджень» представлені результати власних

досліджень дисертанта, зокрема аналіз частоти за поширеністю і стадією метастатичного ураження регіонарних ЛВ при місцево-розповсюдженому та метастатичному РН. Також проводився розгляд інформативності методів візуалізації до операційної діагностики виявлення метастазів у ЛВ при РН. Порівнювалась інформативність КТ, МРТ та УЗД для діагностики ураження ЛВ пухлинним процесом при РН. Здобувачем досліджувалась роль ЛАЕ у верифікації метастазів регіонарних ЛВ при РН III і IV стадій. Значну частину роботи займає аналіз загальної 5-тирічної виживаності хворих на місцево-розповсюджений та метастатичний РН III та IV стадій. Підсумком роботи стала розробка моделі прогнозу виживаності пацієнтів із РН після ЛАЕ, до якої включили найважливіших 4 чинника, що разом впливали на тривалість виживання: гістологічна диференціація пухлини, наявність вогнища некрозу пухлини, наявність уражених лімфатичних вузлів та наявність гематогенних метастазів. Запропонована методика є простою, зручною та може ефективно застосовуватись як в стаціонарних, так і в поліклінічних умовах.

За результатами виконаної дисертації було проведено узагальнення роботи, зроблені висновки та практичні рекомендації, які дозволять підвищити ефективність та своєчасність діагностики та лікування РН, що призведе до збільшення терміну виживаності. Загальні висновки по дисертації відповідають її змісту, конкретно і стисло висвітлюють основні фактичні наукові результати, отримані здобувачем. Загалом можна зазначити, що дисертація Ковальського В. В. є закінченою науковою роботою, в якій отримані нові наукові результати, що мають теоретичну та практичну цінність.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Сформульовані основні наукові положення у дисертації мають практичну направленість. В. В. Ковальський у процесі виконання дисертаційної роботи розробив алгоритм прогнозування розвитку метастазів у хворих на РН з метою вибору лікувальної тактики. Автором розроблений новий комплексний метод лікування хворих на місцево-розповсюджений та метастатичний рак нирки з додатковим внесенням до базової терапії, лімфаденектомії та ін., які виявились

ефективними і сприяють не тільки покращенню стану здоров'я, але і якості та тривалості життя. Основні наукові положення, практичні рекомендації впроваджені у практику охорони здоров'я лікувально-профілактичних закладів. Основні наукові положення, практичні рекомендації впроваджені у практику охорони здоров'я 9 лікувально-профілактичних закладів м. Львова та Львівської області. Також результати роботи введено у педагогічний процес кафедри онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи немає.

Виникли ряд запитань, які мають дискусійний характер:

1. Зони дисекції при профілактичній і лікувальній лімфаденектомії у хворих на рак нирки.
2. Доцільність виконання профілактичної лімфодисекції у хворих на РН з помірною лімфаденопатією і великим розміром пухлини (T₂), локально розповсюдженим процесом (T₃-T₄), з інвазією стінки v.cava.
3. Вплив лімфодисекції на загальну і канцерспецифічну виживаність у хворих з несприятливою гістологічною характеристикою пухлини (число Фурмана 3-4), присутністю саркоматозних домішок і/або некрозу в пухлині.

Висновок

Дисертаційна робота Ковальського В.В. "Прогностичне та лікувальне значення лімфаденектомії при місцево-розповсюдженому та метастатичному раку нирки", є змістовним науковим дослідженням з онкології. При виконанні цієї роботи дисертантом, із використанням адекватних статистичних методів, були одержані нові обґрунтовані фундаментальні результати, які у сукупності вирішують одну із конкретних наукових проблем: доведено, що виконання лімфаденектомії у пацієнтів на рак нирки та метастазом в одному лімфовузлі має не лише прогностичне, але й лікувальне значення, а виживаність останніх достовірно вища, ніж у пацієнтів з двома і більше ураженими регіональними лімфовузлами. Отримані дані також підтверджують доцільність розподілу

категорії pN+ на pN1 та pN2.

Одержані дані є перспективними для подальшого систематичного покращення лікування хворих на метастатичний рак нирки.

Зазначене відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор Ковальський В.В. заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Зав. відділу онкоурології
ДУ “Інститут урології НАМНУ”,
д.м.н., проф.

